

Uso de los antidepresivos en el embarazo y la lactancia

Luis Fernando Salazar Salazar*
David Andrés Rincón Salazar**

Resumen

Antecedentes: el tratamiento de la depresión durante el embarazo y la lactancia es un verdadero reto para el clínico, razón por la cual es imperativo para éste apropiarse del conocimiento actual sobre las implicaciones que tiene el uso de los antidepresivos en este contexto. **Objetivos:** el objetivo de la presente revisión es brindar al médico los elementos necesarios para tomar una decisión clínica basada en la evidencia actual. **Métodos:** revisión de tema. **Resultados:** todos los antidepresivos tienen transmisión feto-placentaria y son excretados en la leche materna. Ningún antidepresivo ha sido aprobado como agente de categoría A por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el uso durante el embarazo y/o lactancia. La mayoría de estudios son hechos con los ISRS más antiguos, pero en la práctica los antidepresivos tricíclicos han sido usados por más tiempo. No ha sido atribuido a ningún antidepresivo un efecto teratogénico, al menos, en lo referente a malformaciones mayores. **Conclusiones:** el psiquiatra debe sopesar el riesgo relativo de todas las opciones de tratamiento; tomar en cuenta los deseos de cada paciente; hacer una adecuada asesoría para consentimiento informado y realizar un seguimiento clínico y paraclínico cercano para tratar de minimizar o detectar tempranamente los riesgos de morbilidad materna y fetal.

Palabras clave: embarazo, antidepresivos, exposición fetal, condiciones al nacer, neurodesarrollo.

Abstract

Background: the treatment of depression during pregnancy and breastfeeding is a true challenge for the clinical, reason why it's imperative to take control of the present knowledge on the implications of the use of antidepressants in this context. **Objectives:** the objective of this review is to offer the physician the necessary elements to make a clinical decision based on the present evidence. **Methods:** review. **Results:** all antidepressants have fetus-placental transmission and are excreted in maternal milk. No antidepressant has been approved as a Category A Agent by the Food and Drug Administration (FDA) for its use during pregnancy and/or breastfeeding. Most of the studies are done with the oldest ISRS, but in practice, tricyclic antidepressants

* Residente de tercer año, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana.

** Residente de segundo año, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana.

have been used longer. No teratogenic effect has been attributed to antidepressant drug use, at least regarding to greater malformations. Conclusions: The psychiatrist must heft the relative risk of every option of treatment; take into account each patient's desire; make a suitable consultant's office informed consentment and use an adequate clinical and paraclinic pursuit to try to early diminish or detect the risks of maternal and fetal morbimortality.

Key words: pregnancy, antidepressants, fetal exposure, birth outcome, neurodevelopment.

Introducción

La depresión es una condición común en las mujeres con una prevalencia de vida de 8-20%[1, 2], siendo más frecuente entre los 15 y los 44 años, es decir, en plena época reproductiva[3, 4], lo que predispone a un aumento en la prevalencia durante el embarazo que oscila entre 10-16%[5-7] y en la lactancia de 12-16%[2]. También se debe anotar que un alto porcentaje de embarazos no son planeados (más de un 50% según Michiel EH Helmels[3], lo que hace que exista un gran número de mujeres expuestas a antidepresivos en el embarazo temprano[1, 3], que es precisamente el tiempo de mayor vulnerabilidad.

Tradicionalmente la medicación psiquiátrica ha sido suspendida durante el embarazo por temor de teratogenicidad y otros efectos[8-10], pero por otro lado cada vez existe más evidencia de los efectos nocivos de no tratar adecuadamente la depresión durante el embarazo, lo que se constituye en un verdadero reto para el clínico[4, 11, 12]. La primera línea de tratamiento de la depresión durante el embarazo no es la farmacológica[11, 13] y a esto se suma el hecho de que ningún antidepresivo ha sido aprobado como agente de categoría A por la *Food and Drugs administration* (FDA)[13],

(tabla 1) sin embargo, es indudable que existen situaciones en las cuales se hace indispensable hacer uso de la terapia farmacológica durante el embarazo o lactancia, por lo cual creemos que una revisión del tema cobra gran importancia.

Tabla 1

Categorías FDA para el uso de fármacos en el embarazo
A: Estudios controlados en humanos no demuestran riesgo.
B: No hay evidencias de riesgos en humanos, pero no hay estudios controlados en humanos.
C: Riesgo en humanos no establecido.
D: Evidencia positiva de riesgo a humanos de estudios humanos o animales.
X: Contraindicado en embarazo.

Riesgos de no tratar la depresión durante el embarazo

La depresión durante el embarazo es de riesgo tanto para la madre como para el bebé, por lo tanto, es crucial el diagnóstico rápido de ésta y el establecimiento de adecuadas estrategias de tratamiento[10, 14].

En general se puede afirmar que las influencias negativas en el feto de la depresión no tratada se pueden dividir en un efecto negativo directo[15, 16] (síntomas psicopatológicos con unas consecuencias fisiológicas para el feto) y un efecto negativo indirecto[15, 16] (comportamientos riesgosos de la madre que pueden afectar indirectamente el resultado obstétrico).

Dentro de las situaciones de riesgo podemos citar:[15]

- Mayor tendencia a fumar, ingerir alcohol y otras sustancias de abuso.

- Excesiva preocupación por el embarazo y de su capacidad para realizar el papel de madre.
- Menor cumplimiento de los controles prenatales y de las indicaciones como la toma de ácido fólico[16].
- Distorsiones cognitivas que afectan la capacidad de toma de decisiones.
- Comportamiento impulsivo y riesgo de autoagresión[12].

La depresión materna no tratada, se ha relacionado aunque no de una manera causal directa con:[3, 15, 17]

- Aborto espontáneo.
- Perímetro cefálico bajo.
- Bajo puntaje de apgar al nacimiento y mayor necesidad de cuidado neonatal especial.
- Retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer.
- Parto pretérmino.
- Hipertensión arterial gestacional y preeclampsia.

Aunque hay varios posibles mecanismos fisiológicos por los cuales la depresión durante el embarazo puede afectar el resultado neonatal, ninguna conexión causal ha sido establecida; sin embargo, los niveles aumentados de cortisol sérico y de catecolaminas, los cuales son típicamente observados en pacientes deprimidos pueden afectar la función placentaria por alteración del flujo sanguíneo uterino e inducir irritabilidad uterina[18, 19]. Además una disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal puede resultar en una deficiencia del metabolismo de la glucosa, lo cual también podría afectar directamente el desarrollo fetal[20].

El riesgo de no tratar la depresión no termina con el nacimiento, ya que las mujeres con depresión ante-natal no tratada tienen un riesgo aumentado de depresión posparto y con ésta una menor capacidad para atender los deberes maternos y una incapacidad para generar un adecuado vínculo madre-hijo[15].

Antidepresivos y embarazo

Cuando hablamos de antidepresivos y embarazo no nos podemos quedar en la visión simplista de si producen o no efecto teratogénico, sino también evaluar temas tan importantes como riesgo de aborto, toxicidad perinatal con riesgos para la adaptación neonatal y por último, pero no menos importante, los efectos neurocomportamentales durante el desarrollo. Es precisamente sobre este tema que existen más vacíos y más temores y se ha convertido en motivo de los últimos estudios, razón por la cual lo vamos a tratar como un tema independiente en esta revisión[12-14, 21, 22].

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y embarazo

Son muchas las razones para que existan muchos más estudios sobre embarazo e ISRS que sobre embarazo y antidepresivos tricíclicos, dentro de los cuales podemos citar su menor cantidad de efectos secundarios y relativa seguridad en sobredosis, que han hecho que desplacen a los antidepresivos tricíclicos en el uso corriente, lo cual unido a la gran cantidad de embarazos no planeados ha dado lugar a que exista una gran cantidad de mujeres embarazadas expuestas a estos medicamentos[6]. Pero también cabe anotar el menor interés de los laboratorios por patrocinar investigaciones para promocionar los antidepresivos tricíclicos, que ya no representan una fuente económica importante.

Respecto al riesgo teratogénico existe un acuerdo en el sentido que los ISRS más antiguos no parecen aumentar el riesgo de malformaciones mayores[1, 3, 6, 8, 12, 14, 22].

De los anteriores estudios merecen mención importante un estudio de Victoria Hendrick [22], que reporta una incidencia de anomalías congénitas en el grupo de estudio de 1,4% que es comparable con el de la población general[22].

También se deben mencionar dos metanálisis[3, 23] que coinciden en concluir que la tasa de malformaciones mayores en nacidos vivos expuestos a la fluoxetina durante el primer trimestre está dentro del rango normal esperado (1-3%). Además uno de ellos encontró resultados similares cuando los niños se exponían sólo durante el primer trimestre frente a niños expuestos a la fluoxetina durante todo el embarazo[23].

Otra preocupación del uso de una medicación en los primeros meses de embarazo es el riesgo de aborto. En este punto las cosas son menos claras ya que los resultados son contradictorios y los estudios que encuentran una tasa de abortos mayores, lo hacen comparando la población general, por lo cual piden que estos resultados se valoren teniendo en cuenta que la depresión misma se constituye en un factor de riesgo para abortos espontáneos[3]. Este estudio publicado para marzo de 2005 como el primer metanálisis que toca el tema del uso de antidepresivos durante el embarazo y el riesgo de aborto. Los antidepresivos que fueron estudiados se dividieron en 3 grupos: antidepresivos tricíclicos - ISRS y antidepresivos de acción dual que incluyó nefazodone, trazodone y venlafaxina. Este metanálisis tomó todas las publicaciones de 1966 al año 2003 sobre abortos espontáneos en mujeres entre 18 y 45 años que tomaran antidepresivos durante el embarazo para la depresión y que tuvieran una exposición

continua al menos en sus primeras 20 semanas de gestación[3].

Toxicidad perinatal y riesgos para la adaptación neonatal

Algunos estudios concluyen que el uso de fluoxetina a dosis altas (40-80 mg/día) durante el embarazo se asocia a bajo peso en el nacimiento[6, 22], por lo cual recomiendan usar dosis bajas; sin embargo, esto se contrapone con el estudio hecho por Tuija Heikkinen[24], donde dosis habituales de 20-40 mg/día son relativamente bajas para el embarazo por un aumento de la desmetilación de la fluoxetina por el citocromo P450.

El uso de la fluoxetina también ha sido relacionado con parto pretérmino y pobre adaptación neonatal dentro de la que se incluye dificultad respiratoria, cianosis con la alimentación, nerviosismo y una mayor necesidad de cuidado especial al momento de nacer[6, 25-27].

Síntomas muy similares de dificultad en la adaptación neonatal han sido reportados para citalopram, paroxetina y sertralina[6, 28].

Se ha postulado como posibles explicaciones para los síntomas anteriores a la abstinencia durante el embarazo de la actividad serotoninérgica[6, 29].

Antidepresivos tricíclicos y embarazo

De acuerdo a la *Food and Drug Administration* (FDA), los antidepresivos tricíclicos son clasificados como categoría C, indicando que éstos pueden tener efectos teratogénicos o embriogénicos en estudios no humanos. Datos recientes de experimentos en animales y estudios de orden epidemiológico en el embarazo humano ha

aumentado la preocupación acerca de la seguridad del uso de los antidepresivos tricíclicos en el embarazo. Estas drogas deben ser administradas sólo si los beneficios potenciales para la mujer justifican el riesgo potencial para el feto[30].

Uso en el embarazo

Aunque los antidepresivos tricíclicos han ganado amplia aceptación para el uso en el tratamiento de la depresión en mujeres embarazadas, a pesar de que su farmacocinética durante el embarazo ha sido pobremente caracterizada[2].

Estudios epidemiológicos del efecto de la exposición a antidepresivos tricíclicos durante el embarazo con respecto a la presencia de malformaciones congénitas ha producido resultados inconsistentes. Un metanálisis de 414 casos de exposición a antidepresivos tricíclicos durante el primer trimestre de embarazo no mostró incremento en el riesgo de anomalías congénitas mayores[31, 32]. Por otro lado se reporta que mujeres expuestas a los antidepresivos tricíclicos han incrementado las tasas de abortos y complicaciones neonatales, incluyendo ictericia, hipotonía, cianosis, apnea y un número menor de anomalías físicas (pie deforme, hidrocele, luxación congénita de cadera y estenosis lacrimal)[33].

Aunque el uso de los antidepresivos tricíclicos durante el embarazo no se ha probado como inseguro, su uso es asociado con incertidumbre porque los efectos adversos no han sido adecuadamente evaluados[30].

Un estudio prospectivo controlado donde se expone a niños a antidepresivos tricíclicos o fluoxetina a través del embarazo; mostró que ningún antidepresivo tricíclico o fluoxetina afectó adversamente el coeficiente intelectual global, desarrollo en el lenguaje o comportamiento[8, 34].

Un reporte de caso que menciona el síndrome de abstinencia a la clomipramina en recién nacidos, afirma que el uso materno de la clomipramina durante el embarazo puede generar epilepsia a los recién nacidos. Este reporte muestra que el espectro clínico del síndrome de abstinencia a la clomipramina en recién nacidos incluye mioclonus, aparición de sacudidas de los miembros varios días después del nacimiento que fueron suprimidas con clomipramina lo cual sugiere un efecto de la abstinencia[35].

Otros antidepresivos y embarazo

Si bien los estudios de los tricíclicos y embarazo son pocos, esto es aún mayor para los otros antidepresivos, dentro de los cuales podemos incluir inhibidores de la monoaminoxidasa, trazodone nefazodone y los nuevos antidepresivos.

- *Nefazodone - trazodone*: un único estudio de tipo multicéntrico prospectivo controlado fue realizado en 147 mujeres embarazadas de 5 centros hospitalarios distintos donde fueron expuestas a estos medicamentos no reportó un incremento de los defectos de nacimiento[36].
- *Inhibidores de monoaminoxidasa*: sólo se ha publicado un reporte de caso, de un embarazo sin novedad, parto y primer año de edad donde la madre había tomado moclobemida a través del embarazo incluido el primer trimestre. Como resultado de la evaluación después del primer año de desarrollo del infante, la exposición continua a dosis terapéutica de moclobemida no mostró alguna consecuencia deletérea[37].
- *Venlafaxina*: un estudio multicéntrico prospectivo controlado, fue basado en datos obtenidos de 150 mujeres expuestas a venlafaxina durante el embarazo en siete centros de atención a embarazadas

comparados con datos obtenidos de estudios realizados en mujeres embarazadas quienes recibieron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (n=150) y quienes recibieron medicamentos no teratogénicos (n=150); en el que no hubo aumento de malformaciones mayores[38].

- *Bupropión*: para este medicamento encontramos 3 estudios, uno de ellos un estudio prospectivo comparativo de 136 mujeres durante el primer trimestre que no encontró un aumento en la tasa de malformaciones mayores pero sí un mayor número de abortos espontáneos que interpretan como similar al encontrado en estudios con otros antidepresivos[17]. Otro estudio concluye que no se debe usar como agente de primera línea en el tratamiento de la depresión en el embarazo y la lactancia ya que los estudios son incompletos[12]. Por último existe un reporte de caso que lo relaciona con la presencia de convulsiones en el recién nacido[39].
- *Mirtazapina*: existe un reporte de 2 casos con resultados normales en los recién nacidos[40]. Nos parece importante hacer mención de la propuesta de usar la mirtazapina a pesar de sus datos de teratogenicidad y fetotoxicidad limitados como alternativa terapéutica en casos de hiperémesis gravídica resistente especialmente cuando exista una psicopatología secundaria[41].

Lactancia materna

La alta prevalencia de las patologías psiquiátricas durante el puerperio[12, 14] y el hecho de que todos los antidepresivos son secretados en la leche materna[13, 42] ponen al médico y a su paciente en una complicada situación al momento de tener que tomar una decisión[42]. Ya que de un lado

están los efectos negativos de no tratar la depresión en la madre (dificultades para el desarrollo de la relación madre-hijo, nutrición materna inadecuada, abuso de medicaciones de control, alcohol o sustancias de abuso y exposición a conductas de riesgo que indirectamente tienen efecto en el feto)[16], de otro lado la posibilidad de tener que suspender la lactancia y con ello privar a la díada madre-hijo de todos los beneficios de ella y por último el riesgo de exponer al infante a una sustancia potencialmente dañina.

Surge así la necesidad de profundizar sobre este tema para evitar, como ocurre en muchos casos en los cuales la decisión se toma guiados por datos anecdóticos descritos en síntomas como cólicos, irritabilidad y sedación en los lactantes, los cuales son muy poco específicos[43].

Cualquier consideración sobre este tema debe partir del hecho que la exposición final del lactante al medicamento depende de varios factores como son: metabolismo materno y del lactante, composición de la leche materna y horarios de alimentación, absorción del medicamento por el lactante, la cual es muy variable y depende de características de la sustancia como peso molecular, unión a proteínas, liposolubilidad, ionización, ph y vida media[13, 43].

Son pocos los estudios que han evaluado la presencia o no de la medicación en el suero de los lactantes y mucho menos aún los que han realizado medición del nivel del medicamento en el suero de las madres para confirmar la adherencia, ya que el hecho que el medicamento esté prescrito no equivale a que el paciente sea adherente al tratamiento[21, 43].

Estudios de seguimiento a largo plazo en cuanto a los resultados en el desarrollo de infantes expuestos a antidepresivos tricíclicos durante la lactancia son limita-

dos. Los niveles en el suero del infante son variables y algunas veces indetectables. A pesar de una base de datos limitada, la mayoría de las revisiones soportan el uso de aminas tricíclicas secundarias (nortriptilina y desipramina) como agentes de primera línea para depresión en la mujer lactante[33, 44].

Por otra parte autores como Victoria Hendrick[21] y Christa Andrew[13] concluyen que el uso de ADT no debe constituir riesgo para su uso durante la lactancia y mencionan como sustancias seguras a la imipramina y nortriptilina[13, 21, 45]. Factores que reafirman esta premisa radican en que no se encontraron niveles detectables en el suero de niños cuyas madres tomaban estos medicamentos[43].

Como ya hemos mencionado la mayoría de estudios hablan de los ISRS, de los cuales nos parece importante mencionar algunas conclusiones. Los estudios se han enfocado sobre todo en valorar funciones como el sueño, el apetito y el efecto sobre la ganancia de peso del lactante con respecto a la exposición a este tipo de medicamentos, que siempre se ha pensado son elementos que potencialmente alteran estas funciones, el inconveniente en este punto, radica en que existen muchas variables biológicas y socioeconómicas que no se han controlado en la mayoría de estudios[21].

Existe un estudio realizado por Chambers *et al.*, que realizó el seguimiento de niños cuyas madres tomaban fluoxetina durante los primeros 6 meses de vida y encontró que tenían una menor ganancia de peso que los hijos de madres que no estaban tomando la fluoxetina[25]. De otro lado Victoria Hendrick *et al.* realizaron un estudio con 78 hijos de madres que recibían ISRS (29 recibían fluoxetina) y concluyeron que ninguno de los ISRS parecen afectar el peso de los lactantes después de un seguimiento a 6, 12 y 18 meses posparto. Por el contrario

encontraron un menor peso en hijos de cuyas madres habían experimentado una depresión con una duración igual o superior a los 2 meses[21].

En general los hallazgos respecto al riesgo de toxicidad perinatal asociado al uso de la fluoxetina durante el embarazo y la lactancia son inconsistentes[21, 25, 42, 43, 46] y un punto de controversia se ha centrado en el hecho que este medicamento aparece más frecuentemente que los otros ISRS en el suero de niños cuyas madres lo están tomando, lo cual es explicado como el producto de su vida media mucho más larga, pero que es defendido por otros autores quienes piensan que la fluoxetina es un inhibidor mucho menos potente de la recaptación de serotonina que otros medicamentos como sertralina y paroxetina, en cuyo caso los solos niveles séricos no podrían ser un parámetro de comparación[42]. También se ha encontrado que una dosis materna de fluoxetina no mayor de 20 mg/día se traduce en unos niveles sanguíneos en el bebé muy bajos o casi indetectables.

Este mismo estudio considera que la fluoxetina no constituye una contraindicación absoluta para la lactancia y que la clave está en tomar la menor dosis efectiva y monitorizar cercanamente a los infantes.

Pär Hallberg y Viktoria Sjöblom realizaron una revisión de los artículos publicados con respecto a los ISRS encontrando que la gran mayoría se tratan de reportes de caso, además para febrero de 2005 no aparecía ningún reporte de uso del escitalopram durante el embarazo o lactancia. De los ISRS estudiados (fluoxetina - paroxetina - fluvoxamina - citalopram y sertralina) sólo se reportaron efectos adversos para la fluoxetina tales como: cólico, episodios similares a convulsiones, llanto constante y pobre ingesta de alimentos[45]. Victoria Hendrick y Alan Fukuchi encontraron que la exposición es menor durante la lactancia

con sertralina y fluvoxamina y en mayor grado con paroxetina, siendo la fluoxetina definitivamente la de mayores niveles, con una posibilidad de acumulación en los lactantes debido a su lento metabolismo[6, 46]. Sin embargo, en otro estudio[43], se realizaron controles en lactantes (cuyos resultados iniciales de los niveles de fluoxetina fueron positivos al nacer) de las concentraciones séricas de fluoxetina en meses posteriores al nacimiento mientras las madres que los lactaban continuaban siendo medicadas con fluoxetina, sin encontrar que los niveles séricos fueran más altos que los encontrados al nacer, demostrando así que la exposición posnatal vía leche materna no incrementa las concentraciones plasmáticas de este medicamento o su metabolito (norfluoxetina).

Sólo se encontró un artículo sobre lactancia y venlafaxina[47], el cual afirma haber encontrado bajas concentraciones en el suero de los lactantes cuyas madres venían tomando este medicamento, también menciona una capacidad presente en los recién nacidos para desmetilar el medicamento y de la ausencia de efectos adversos en los niños evaluados.

Las concentraciones séricas en el infante, a pesar de su valor ambiguo a la hora de evaluación, pueden ser de utilidad ya que en ausencia de evidencia de efectos adversos pueden reducir sustancialmente la ansiedad materna cuando se encuentran concentraciones séricas bajas o indetectables[42, 43].

En el caso de los ISRS, se considera que una terapia exitosa con un medicamento específico, no debería cambiarse por otra, así ésta se excrete en menor cantidad en la leche materna; sin embargo, para terapia de inicio parecería razonable escoger un medicamento que se excrete menos en la leche materna[6].

En los casos en los que hallan efectos adversos como síntomas gastrointestinales,

sedación, agitación, pobre ingesta alimentaria o pobre ganancia de peso, siempre considerar la suspensión o cambio del medicamento, o la suspensión de la lactancia materna como última medida[6].

Por último ninguna medicación ha demostrado ser mucho más segura que otra, y por lo tanto, la elección debe ser hecha según la probabilidad de que resulte ser la más útil en cada caso en particular[43].

Neurodesarrollo y uso de antidepresivos en el embarazo y la lactancia

Como ya mencionamos previamente este es un tema que cobra cada día más importancia y sobre el cual existen estudios insuficientes para tener conclusiones claras y mucho menos definitivas[13, 21].

También hemos comentado que algunos estudios reportan como los antidepresivos pueden penetrar el cerebro fetal en el útero y alcanzar niveles biológicamente activos. Esta exposición a antidepresivos en una etapa temprana puede interrumpir la maduración normal del sistema serotoninérgico y alternar los procesos neuronales serotoninadependientes[6].

Partiendo de datos como el anterior se ha hipotetizado sobre las posibles alteraciones del neurodesarrollo y neurocomportamiento inducidas por el uso de antidepresivos en embarazo y lactancia que se harían sólo evidenciables con el paso del tiempo.

Un metanálisis reciente[6] reporta haber encontrado 4 estudios sobre efectos a largo plazo en el desarrollo de niños cuyas madres usaron ISRS durante su gestación. Estos estudios tienen unas muestras muy pequeñas y en 3 de ellas no se observaron retrasos en el desarrollo, mientras que uno encontró bajos porcentajes en el índice de desarrollo psicomotor.

Dos estudios de casos y controles, que comparó hijos de madres expuestas a antidepresivos tricíclicos o ISRS durante todo el embarazo con grupos controles de madres no expuestas a medicación psicotrópica; en los cuales no se encontró diferencias en dominios como lenguaje, CI, motor ni tampoco un aumento de las convulsiones[48, 49].

Otro estudio clínico de casos y controles realizó un estudio sólo con ISRS donde se comparó 11 hijos de madres que recibieron fluoxetina durante el embarazo con un grupo control de 10 niños hijos de madres que no recibían medicación psicotrópica, sin encontrar diferencias en el desarrollo neurológico y en el crecimiento después de seguirlos hasta la edad de 1 año[24].

Existe un estudio similar con citalopram que también reporta ausencia de anomalías en su seguimiento a 1 año[5].

Respecto a los antidepresivos tricíclicos, un artículo revela un neurodesarrollo normal en niños preescolares expuestos a antidepresivos tricíclicos en útero[34].

La mayoría de estudios concluyen que si bien de una parte la evidencia encontrada hasta ahora es relativamente tranquilizadora, de otra parte la probabilidad de efectos de los antidepresivos a largo plazo en el desarrollo de un niño en crecimiento no ha sido estudiada suficientemente para excluirla.

Discusión

- No ha sido atribuido a ningún antidepresivo un efecto teratogénico. Al menos, en lo referente a malformaciones mayores.
- La tasa de abortos se ha visto incrementada con el uso de antidepresivos, aunque la depresión misma se constituye en un factor de riesgo para el

aborto y este factor de confusión no ha sido manejado adecuadamente en los estudios.

- El riesgo de una adaptación neonatal difícil con síntomas especialmente los primeros días del nacimiento parecen ser más marcados con la fluoxetina.
- De los antidepresivos tricíclicos la mayoría de estudios reportan mejores resultados con la imipramina y nortriptilina.
- Los nuevos antidepresivos no tienen aún una evidencia suficiente para que se constituyan en una opción adecuada para el manejo de la depresión durante el embarazo y la lactancia.
- Las alteraciones del neurodesarrollo y del neurocomportamiento secundarias al uso de los antidepresivos durante el embarazo y la lactancia, parecen no existir, aunque aun no hay suficiente evidencia para ser descartados por completo.
- En la lactancia no se ha encontrado una evidencia suficiente para preferir un antidepresivo sobre otro y la elección debe estar guiada por el medicamento que resulte ser más eficaz.
- Se precisan estudios epidemiológicos para evaluar los efectos adversos potenciales de los antidepresivos en el embarazo en un amplio espectro de consecuencias de su exposición en el feto y el infante, incluyendo defectos mayores de nacimiento, restricción en el crecimiento fetal, y mortalidad neonatal.
- El psiquiatra debe sopesar el riesgo relativo de todas las opciones de tratamiento; tomar en cuenta los deseos de cada paciente; hacer una adecuada asesoría para consentimiento informado y realizar un seguimiento clínico y paraclínico cercano para tratar de minimizar o detectar tempranamente los riesgos de morbi-mortalidad materna y fetal.

Bibliografía

1. Addis A, Koren G. *Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy*. Psychol Med Jan 2000; 30 (1): 89-94.
2. Tuija Heikkinen, Ulla Ekblad, Kari Laine. *Transplacental transfer of amitriptyline and nortriptyline in isolated perfused human placenta*. Psychopharmacology 2001; 153: 450-4.
3. Michiel EH Helmels, Adrienne Einarson, Gideon Koren, Krista L Lancôt and Thomas R Einarson. *Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis*. Ann Pharmacother 2005; 39: 803-9.
4. Fusun Yaris, Mine Kadioglu, Murat Kesim, Cunay Ulku, Ersin Yarish, Nuri Ihsan Kalyoncu, Mesut Unsalc. *Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series*. Reprod Toxicol 2004; 19: 235-8.
5. Tuija Heikkinen, Ulla Ekblad, Pentti Kero, Satu Ekblad, RN and Kari Laine. *Citalopram in pregnancy and lactation*. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 184-91.
6. Pär Hallberg and Viktoria Sjöblom. *The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects*. J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 59-73.
7. Ruta Nonacs and Lee S Cohen. *Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options*. J Clin Psychiatry 2002, 63 (supp 7): 24-30.
8. Randy K Ward, Mark A Zamorski. *Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy*. Am Fam Physician Aug 15, 2002; 66, 4: Research Library 629.
9. Adrienne Einarson, RN Gideon Koren. *New antidepressants in pregnancy*. Can Fam Physician, 2004; 50: 227-9.
10. Patkar AA, Bilal L, Masand PS. *Pharmacotherapy of depression in pregnancy*. Ann Clin Psychiatry Apr-Jun 2004;16 (2): 87-100.
11. Gjere NA. *Psychopharmacology in pregnancy*. J Perinat Neonatal Nurs. Mar 2001;14 (4): 12-25.
12. Gentile S. *The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding*. Drug Saf 2005; 28 (2): 137-52.
13. Christa Andrew, Fike MDA. *Review of postpartum depression*. J Clin Psychiatry 1999; 1: 9-14.
14. Nonacs R, Cohen LS. *Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update*. Psychiatr Clin North Am. Sep 2003; 26 (3): 547-62.
15. Lori Bonari, Heather Bennett, Adrienne Einarson, RN Gideon Koren. *Risks of untreated depression during pregnancy*. Can Fam Physician. Jan 2004; 50: 37-9.
16. Sarah K Allison. *Psychotropic medication in pregnancy: ethical aspects and clinical management*. Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. Jul-Sep 2004; 18, 3; Research Library 194.
17. Brian Chun-Fai-Chan, Gideon Koren, Ibrahim Fayeze, Sanjog Kalra, Sharon Voyer-Lavigne, Andrew Boshier, Saad Shakir, Adrienne Einarson, RN. *Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: A prospective comparative study*. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 932-6.
18. Glover, Vívete. *Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child*. Brit J Psychiatry 1997; 171 (8): 105-6.
19. Jerónima MA Teixeira, Nicholas M Fisk, Vivette Glover. *Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study*. BMJ 1999; 318 (16).
20. Gregory E Simon, Michael L. Cunningham, Robert L Davis. *Outcomes of prenatal antidepressant exposure*. Am J Psychiatry 2002; 159: 2055-61.
21. Victoria Hendrick, Lynne M Smith, Sun Hwang, MS; Lori L Altshules and Desiree Haynes, MA. *Weight gain in breastfed infants of mother taking antidepressants medications*. J Clin Psychiatry 2003; 64: 410-2.
22. Victoria Hendrick, Lynne M Smith, Rita Suri, Sun Hwang, Desiree Haynes and Lori Altshuler. *Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication*. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 812-5.
23. Howard LM, Hoffbrand S, Henshaw C, Boath L, Bradley E. *Antidepressant prevention of postnatal depression*. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18; (2): CD004363.

24. Tuija Heikkinen, Ulla Ekblad, Pertti Palo and Kari Laine. *Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation*. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 330-7.
25. Christina Chambers, Kathleen Johnso, Lynn Dick, Robert Felix and Kenneth Lyons Jones. *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine*. N Engl J Med 1996; 335: 1010-5.
26. A. Ericson á B. KaÈ lleÅ n á B.-E. Wiholm. *Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 503-8.
27. Lee S Cohen, Vicki L Heller, Jennie W Bailey, Lynn Grush, J Stuart Ablon and Suzanne M Bouffard. *Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine*. Biol Psychiatry 2000; 48: 996-1000.
28. Costei AM, Kozer E, Ho T, et al. *Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine*. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 11: 1129-32.
29. Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, Lu Y, Wang Y, Lin RC, Paul IA. *Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and Serotonin Circuitry*. Neuropsychopharmacology advance online publication, 13 July 2005; doi:10.1038/sj.npp.1300823.
30. Shi Wu Wen, Mark Walker, FRCSC. *Risk of fetal exposure to tricyclic antidepressants*. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26 (10): 887-92.
31. Altshuler, Lori L; Cohen, Lee; Szuba, Martin P; Burt, Vivien K, et al. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am J Psychiatry; May 1996; 153, 5; Research Library Core 592.
32. SM Marcusa, U, KL Barry BC, HA Flynnb, R Tandond, JF Gredenb. *Treatment guidelines for depression in pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet 72 2001; 61-70.
33. Anne Pastuszak, Betsy Schick-Boschetto, Carol Zuber, Marcia Feldkamp MS, et al. *Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine*. JAMA 1993; 269: 2246-8.
34. Irena Nulman, Joanne Rovet, Donna E. Stewart, Jacob Wolpin, Pia Pace-Asciak, BA. Samar Shuhaiber, Gideon Koren. *Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study*. Am J Psychiatry 2002; 159: 1889-95.
35. BR Bloem, GJ Lammers. *Clomipramine withdrawal in newborns*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Jul 1999; 81: F77.
36. Adrienne Einarson, RN1, Lori Bonari, Sharon Voyer-Lavigne, Antonio Addis, PharmD4, Doreen Matsui, MD5, Yvette Johnson, MD6, Gideon Koren. *A multicentre prospective controlled study to determine the Safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy*. Can J Psychiatry 2003; 48: 106-10.
37. Rybakowski JK. *Moclobemide in pregnancy*. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 82-83.
38. Adrienne Einarson, RN Bunn Fatoye, Moumita Sarkar, Sharon Voyer Lavigne, Joanne Brochu, Christina Chambers. Pierpaolo Mastroia Covo, Antonio Addis, Pharm D Doreen Matsui, Lavinia Schuler, Thomas R Einarson, Gideon Koren. *Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study*. Am J Psychiatry. Oct. 2001; 158: 1728-30.
39. (Sin autores listados) *Bupropion: seizures in an infant exposed through breast-feeding*. Prescrire Int. Aug 2005; 14 (78): 144.
40. Murat Kesim. Fusun Yaris. Mine Kadiogluersin Yarisnuri Ihsan Kalyoncu Cunay Ulku. *Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe?* Teratology 2002; 66: 204.
41. Anke Rohde, Joerg Dembinski, Christoph Dorn. *Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy*. Arch Gynecol Obstet 2003; 268: 219-21.
42. Victoria Hendrick, Zachary N Stowe, Lori L Altshuler, Jim Mintz, Sun Hwang, Amy Hostetter, Rita Suri, Kristin Leight and Alan Fukuchi. *Fluoxetine and norfluoxetine. Concentrations in nursing infants and breast milk*. Biol Psychiatry 2001; 50: 775-82.
43. Carol S Birnbaum, Lee S Cohen, Jennie W Bailey, BA; Lynn R Grush, Laura M Robertson, BA and Zachary N. Stowe. *Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in pediatrics nursing infants: a case series*. Pediatrics 1999; 104; 1.
44. SM Marcusa U, KL Barry BC HA Flynnb, R Tandond, JF Gredenb. *Treatment guidelines for depression in pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet 72 2001, 61-70.
45. Dwenda Gjerdingen, MS. *The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing Infants*. J Am Board Fam Pract 2003; 16: 372-82.

46. Victoria Hendrick, Alan Fukuchi, Lori Altschuler, Mel Widawski, *et al.* *Use of paroxetine, sertraline and fluvoxamine by nursing women.* Br J Psychiatry 2001; 179: 163-6.
47. Kenneth F. Ilet, Judith H Kristensen, *et al.* *Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants.* Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 17-22.
48. Irena Nulman, Joanne Rovet, Donna E Stewart, Jacob Wolpin, H Allan Gardner, Jochen G Theis, Nathalie Kulin and Gideon Koren. *Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs.* N Engl J Med January Number 4. 1997; 23; 336: 258-62.
49. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. *Outcomes of prenatal antidepressant exposure.* Am J Psychiatry 2002; 12: 2055-61.

Correspondencia

Calle 7-47, apto. 103, Bogotá, D.C.
luisfernandosalazarS@gmail.com
rincon-david@javeriana.edu.co